

Priloga I
Seznam zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so pridobila dovoljenje po
nacionalnem postopku

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Avstrija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Avstrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Avstrija	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Belgija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Belgija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba
Belgija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Belgija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Belgija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Bolgarija	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Bolgarija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml suspension for injection for horses, cattle, sheep, goats, dogs and cats	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Bolgarija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Bolgarija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Bolgarija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, teleta, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba
Hrvaška	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenzija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba
Ciper	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči (odrasli)	Intramuskularn a uporaba
Češka	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspense	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Češka	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči, psi	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Češka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči (odrasli)	Intramuskularn a uporaba
Češka	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Danska	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Prašiči	Intramuskularn a uporaba
Danska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Danska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Danska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Danska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna uporaba
Danska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba
Danska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Estonija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Estonija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba
Estonija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Estonija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Estonija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna, subkutana uporaba
Finska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Finska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Finska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Finska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Finska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Francija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Francija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Francija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Francija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji	Intramuskularn a, intramamarna uporaba
Nemčija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči, psi	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nemčija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nemčija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Nemčija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Grčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Grčija	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba
Grčija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Madžarska	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Madžarska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Madžarska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Madžarska	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml szuszpenziós injekció lovak, szarvasmarhák, juhok, kecskék, kutyák és macskák számára A.U.V.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Madžarska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Islandija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Irska	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Irska	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Irska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Irska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna, subkutana uporaba
Irska	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procillin 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Irska	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Irska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Italija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillina 300 mg/ml sospensione acquosa iniettabile per bovini, ovini, suini, equini, cani e gatti	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Italija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Prontocill 300.000 U.I./ml sospensione iniettabile per bovini, ovini, caprini, suini, equini, cani e gatti	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Italija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba
Italija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Italija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimpropen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Italija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Italija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna, subkutana uporaba
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Latvija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Latvija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Litva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Litva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, avims ir kiaulēms	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Luksemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Luksemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Luksemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči (odrasli)	Intramuskularn a uporaba
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana, intraperitonealn a, intrasinovialna, intrauterina uporaba
Norveška	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Norveška	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Norveška	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimpropen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna, subkutana uporaba
Poljska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Poljska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Poljska	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze	Intramuskularna, subkutana uporaba
Portugalska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Portugalska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Portugalska	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Portugalska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Romunija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Romunija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Romunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Romunija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Slovaška	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčna suspenzija	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Slovaška	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, suspenzija na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči (odrasli)	Intramuskularna uporaba
Slovenija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularna uporaba
Slovenija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procapen 297,7 mg/ml suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Prokain benzilpenicilin	297,7 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Španija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Španija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Španija	Merck Sharp & Dohme Animal Health, S.L. Polígono Industrial El Montalvo I C/ Zeppelin, nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada Salamanca Spain	Depocillin	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ki niso namenjeni za proizvodnj o hrane, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Španija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, koze, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a uporaba
Švedska	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Švedska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularn a uporaba
Švedska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Švedska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna, subkutana uporaba
Nizozemska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injiciranje	Prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nizozemska	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injiciranje	Psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie voor hond en kat	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injiciranje	Psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injiciranje	Prašiči, pujski, psi, mačke	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet 300 mg/ml suspensie voor injectie bij runderen en varkens	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, prašiči (> 25 kg)	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen en varkens	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspensija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nizozemska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, ovce, prašiči, psi, mačke	Intramuskularn a, subkutana uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularn a uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, konji, prašiči	Intramuskularn a uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injiciranje	Govedo, ovce, prašiči	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo (Severna Irska)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Prokain benzilpenicilin	30% w/v	Suspenzija za injiciranje	Govedo, prašiči	Intramuskularna, subkutana uporaba

Priloga II
Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo informacij o zdravilu

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino in so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje (glejte Prilogo I)

Uvod

Prokain benzilpenicilin je sol benzilpenicilina, ki spada v skupino naravnih ozkospektralnih penicilinov (penicilini, občutljivi na beta-laktamaze; kategorija D strokovne skupine AMEG). Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo benzilpenicilin, se že desetletja pogosto uporabljajo pri govedu, konjih, ovcah, kozah, prašičih, psih in mačkah za zdravljenje različnih okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na benzilpenicilin, in prizadenejo npr. urinski, respiratorni ali reproduktivni sistem.

Betalaktamski antibiotiki, kot je penicilin, z oviranjem končne faze peptidoglikanske sinteze preprečujejo nastanek aktivno rastoče bakterijske celične stene. Penicilini delujejo baktericidno, vendar povzročajo lizo le pri rastočih bakterijah. Pri grampozitivnih bakterijah betalaktami ne le preprečujejo končno prečno povezovanje peptidoglikana, temveč tudi spodbujajo sproščanje lipoteihojske kisline, kar povzroči odmrtnje zaradi razgradnje peptidoglikana z avtolizini.

Med nedavnimi decentraliziranimi postopki, predloženimi v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, se je pokazalo, da je trajanje zdravljenja z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, v EU neusklajeno.

Nemčija je ugotovila, da je za več zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki imajo dovoljenje za promet v EU in vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino ter so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje, priporočeno trajanje zdravljenja od 1 do 3 dni ali od 3 do 5 dni z eno injekcijo vsakih 24 ur. Za zdravila, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin in so pridobila dovoljenje za promet samo po „čisto“ nacionalnem postopku v Nemčiji, večinoma zahtevajo trajanje zdravljenja vsaj 3 dni (injiciranje vsakih 24 ur) brez zgornje meje. Pri več zdravilih priporočajo nadaljevanje zdravljenja še dva dni po prenehanju kliničnih znakov. Ta heterogenost je še dodatno poudarjena z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki so odobrena za najdaljše trajanje zdravljenja 3, 4 ali 5 dni, medtem ko je za druga zdravila za uporabo v veterinarski medicini zahtevano trajanje zdravljenja najmanj 3 ali 4 dni.

Na podlagi razpoložljivih podatkov trajanje zdravljenja od 1 do 3 dni morda ni več primerno za učinkovito zdravljenje vseh potrjenih indikacij. Navedbe v objavljeni literaturi (npr. Smith *et al.*, 1998;¹ Scott *et al.*, 2013;² Ordell *et al.*, 2016³), da mora zdravljenje trajati vsaj 3 dni, vendar bo morda potrebno daljše zdravljenje, še povečujejo zaskrbljenost, da zdravljenje, krajše od 3 dni, morda ne zadošča. To dodatno podpira dejstvo, da je benzilpenicilin od časa odvisna antimikrobna snov, tj. analiza farmakokinetike/farmakodinamike (PK/PD) temelji na odstotku $T > \text{MIK}$ (delež časa nad minimalno inhibicijsko koncentracijo [MIK], obdobje, v katerem koncentracija presega MIK ciljnih bakterij).

Poleg tega je v več publikacijah poudarjeno, da je morda potrebno 5-dnevno ali daljše zdravljenje s prokain benzilpenicilinom, npr. za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo *Leptospira* spp. (Ross in Rentko,

¹ Smith, B. I., Donovan, G. A., Risco, C., Littell, R., Young, C., Stanker, L. H., Elliott, J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci.*, junij 1998; 81(6):1555-62.

² Scott, P. R. Clinical presentation, auscultation recordings, ultrasonographic findings and treatment response of 12 adult cattle with chronic suppurative pneumonia: case study. *Ir Vet J.* 66(1): 5, 2013.

³ Ordell, A., Unnerstad, H. E., Nyman, A. A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows. *Acta Vet Scand* 58, 79 (2016).

2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990;⁵ Staempfli in Oliver, 1999⁶) ali *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Zato je po mnenju Nemčije pomembno, da zdravljenje traja dovolj dolgo, da se zagotovi učinkovita uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino, in da se prepreči nepotrebno tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom.

Po drugi strani pa je Nemčija tudi menila, da je treba najdaljše trajanje zdravljenja omejiti na terapevtsko potrebno najkrajše obdobje, da bi se izognili nepotrebni izpostavljenosti živali antibiotikom, zmanjšali tveganje za neželene učinke, preprečili nepotrebno tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom in preprečili nepotrebno vstopanje penicilina v okolje, ki bi pomenilo izogibno tveganje za izpostavljenost okolja, pa tudi potrošnika.

Na koncu je Nemčija menila, da je za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino in so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje, potreben pregled režima odmerjanja (tj. odmerjanja in trajanja zdravljenja pri posamezni ciljni vrsti), da se zagotovi varna in učinkovita uporaba teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter prepreči nepotrebno tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom, za okolje in potrošnika.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Da bi odbor CVMP lahko ocenil režim odmerjanja, je treba upoštevati še dva vidika: interval odmerjanja (ki je medsebojno povezan z odmerjanjem in zelo pomemben za antimikrobik, kot je penicilin, katerega učinkovitost je odvisna od časa preseganja MIK) in ciljne patogene, za katere mora biti režim odmerjanja primeren.

Več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je predložilo lastniške predklinične in klinične podatke, podatke o občutljivosti ciljnih patogenov na prokain benzilpenicilin, farmakokinetične/farmakodinamične modele ter objavljeno znanstveno literaturo v podporo režimu odmerjanja, indikacijam in morebitnemu vplivu na razvoj odpornosti proti antimikrobikom, varnosti ciljnih živali, okolja in potrošnika.

Ker imajo zadevna zdravila dovoljenja za promet že dolgo (od šestdesetih let prejšnjega stoletja) ali so generična, je bilo razpoložljivih podatkov malo in so bili pogosto zastareli. Zaradi omejitev razpoložljivih podatkov (terenskih študij ter študij za ugotavljanje odmerkov in potrditev odmerkov) je moral odbor CVMP oceno učinkovitosti prokain benzilpenicilina v glavnem temeljiti na naboru predkliničnih podatkov (zlasti farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkov). Ocenjevanje je potekalo v štirih korakih:

1. V prvem koraku so uporabili poenostavljen pristop za vnaprejšnjo izbiro smiselnih ciljnih bakterij in indikacij. Kot približek za oceno, ali so dosežene koncentracije penicilina dovolj visoke, da bi verjetno zajele MIK (tj. $C_{\max} > \text{MIK}$), so uporabili največje plazemske koncentracije, pridobljene na podlagi farmakokinetičnih študij. Zato so predlagali, da se ciljne bakterije, ki jih $C_{\max} > \text{MIK}$ niso zajele, črtajo iz indikacij. Kadar so zvišane vrednosti MIK ali bimodalni profili porazdelitve pokazali pridobljeno odpornost določenih bakterij, so te ciljne patogene ohranili v indikacijah, vendar so predlagali, da se v poglavje 3.4 (predloga QRD v.9)/4.4 (predloga QRD v8.2) povzeta glavnih

⁴ Ross, L., Rentko, V. Leptospirosis v: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia, 13. izdaja: str. 308–310, 2000.

⁵ Greene, C., Appel, M., Straubinger, R. Lyme borreliosis v: Infectious diseases in the dog and cat (Greene, C.). WB Saunders Company, Philadelphia, 2. izdaja: str. 282–293, 1990.

⁶ Staempfli, H., Oliver, O. Tetanus, Botulism and Blackleg v: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (ZDA), 4. izdaja: str. 383–386, 1999.

⁷ Kunesh, J. Swine Erysipelas v: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (ZDA), 4. izdaja: str. 395–396, 1999.

značilnosti zdravila (SPC) in ustrezno poglavje navodila za uporabo vključi s tem povezano opozorilo.

2. Nato so za oceno odmerkov in intervalov zdravljenja uporabili mejno vrednost plazemske koncentracije 0,06 µg/ml, kar kaže najobčutljivejše ciljne patogene, ki jih je treba zajeti z minimalnim odstotkom 50 % intervala odmerjanja (50 % T > MIK). Ta pristop so uporabili za opredelitev najmanjših odmerkov in najdaljših intervalov zdravljenja, s katerimi se izločijo strategije zdravljenja, za katere je verjetno, da ne bodo delovale celo pri najbolj občutljivih bakterijah.
3. V tretjem koraku so za določanje trajanja zdravljenja uporabili pristop, ki je večinoma temeljil na splošnih načelih in načinu delovanja prokain benzilpenicilina. Upoštevali so tudi nekaj kliničnih študij, ki so bile na voljo, objavljeno znanstveno literaturo in razpoložljive podatke o zdravilih za uporabo v humani medicini. Predlagali so usklajeno najkrajše in najdaljše trajanje zdravljenja, s čimer so uravnovesili cilj zagotavljanja učinkovitega zdravljenja za več indikacij in tveganje za razvoj odpornosti, pri čemer so upoštevali tudi načela preudarne uporabe.
4. Poleg tega so na podlagi predlaganih sprememb seznama indikacij, režima odmerjanja in trajanja zdravljenja upoštevali ustrezno karenco za živalske vrste, namenjene za proizvodnjo hrane, morebiten vpliv na varnost ciljnih živalskih vrst in oceno tveganja zadevnih zdravil za okolje. Upoštevali so tudi morebitni vpliv na tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom.

Indikacije

Primarni viri informacij, uporabljeni za oceno učinkovitosti prokain benzilpenicilina v zvezi z odobrenimi indikacijami zdravila v tem napotitvenem postopku, so vključevali predklinične podatke, kot so *in vitro* podatki o MIK in plazemske koncentracije penicilina po injiciranju prokain benzilpenicilina, ki so jih predložili različni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

Pri več ciljnih patogenih so predloženi podatki o MIK pokazali nizko občutljivost na benzilpenicilin ali potencialno odpornost nanj. To se odraža v povišanih vrednostih MIK ali bimodalnih profilih porazdelitve, kar kaže na pridobljeno odpornost, ki lahko povzroči manjšo klinično učinkovitost pri zdravljenju z benzilpenicilinom. To velja za bakterije *Fusobacterium necrophorum*, ki povzroča metritis, *Mannheimia haemolytica* (razen izolatov finskega porekla), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* pri govedu, *Staphylococcus* spp., ki povzroča MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. in *S. suis* pri prašičih, *Staphylococcus aureus*, koagulaza negativne stafilokoke, *Enterococcus* spp. pri psih ter *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus felis* pri mačkah. V poročilih o primerih so bili ugotovljeni dodatni ciljni patogeni z zvišanimi vrednostmi MIK, zato obstaja sum za odporne podskupine na *Actinobacillus lignieresii* in *Trueperella pyogenes* pri govedu. Odbor CVMP je priporočil, da se ciljni patogeni z zvišanimi vrednostmi MIK ali bimodalnimi profili porazdelitve, ki kažejo na pridobljeno odpornost, ohranijo v indikacijah, vendar je predlagal, naj se v poglavje 3.4 (predloga QRD v9.0)/4.4 (predloga QRD v8.2) povzetka glavnih značilnosti zdravila vključi opozorilo z nasvetom.

Red Enterobacterales, zlasti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* in *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, večina *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. in *Pseudomonas* spp., zlasti *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus* spp., ki proizvaja beta-laktamaze, so sami po sebi odporni na benzilpenicilin. Odbor CVMP je zato priporočil, da se ti patogeni črtajo iz vseh indikacij, ustrezne informacije pa se vključijo v poglavje o farmakodinamiki (poglavje 4.2 (predloga QRD v9.0)/5.1 (predloga QRD v8.2) povzetka glavnih značilnosti zdravila).

V primeru *B. bronchiseptica*, skupine *Staphylococcus intermedius*, zlasti *S. intermedius* in *S. pseudintermedius*, so poročali o monomodalnih profilih porazdelitve z zelo visokimi vrednostmi MIK. Ker to kaže na odpornost celotne populacije, je zelo verjetno, da teh ciljnih patogenov ni mogoče

učinkovito zdraviti z benzilpenicilinom, zato je odbor CVMP priporočil, da se prav tako črtajo iz indikacij.

Ker penicilin težko vstopa v znotrajcelični prostor, se ne pričakuje, da bi bil v celicah sesalcev prisoten v ustreznih koncentracijah, da bi lahko zdravil okužbe, ki jih povzročajo *Rickettsia* spp., ki so obvezno znotrajcelične gramnegativne bakterije. Zato je odbor CVMP priporočil, da je treba v indikacijah črtati tudi *Rickettsia* spp.

V zvezi z bakterijami, ki niso obvezno znotrajcelične, in okužbami centralnega živčnega sistema je odbor CVMP priporočil, da se v poglavje 3.4/4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključi opozorilo: „Benzilpenicilin po absorpciji slabo prodira v biološke membrane (npr. krvno-možgansko pregrado), saj je ioniziran in slabo topen v lipidih. Uporaba tega zdravila za zdravljenje meningitisa ali okužb osrednjega živčnega sistema, ki jih povzroča npr. *Streptococcus suis* ali *Listeria monocytogenes*, morda ni učinkovita. Poleg tega benzilpenicilin slabo prodira v celice sesalcev, zato lahko ima to zdravilo majhen učinek pri zdravljenju znotrajceličnih patogenov, npr. *Listeria monocytogenes*.”

Na koncu je odbor CVMP priporočil revizijo vseh indikacij v skladu s trenutno nomenklaturo bakterij ter črtanje indikacij „smolika” in „zadržano po rojstvu” pri vseh ciljnih vrstah, razen pri konjih, saj se pojavljata samo pri konjih. Poleg tega je treba izraz „zadržano po rojstvu” pri konjih nadomestiti s „preprečevanje akutnega septičnega metritisa, ki ga povzročajo zadržane fetalne membrane”, da se upošteva sedanja terminologija.

Odmerjanje in interval zdravljenja

Pri različnih ciljnih živalskih vrstah obstajajo različni odobreni odmerki oziroma razponi odmerkov prokain benzilpenicilina. Odmerki se gibljejo od najmanj približno 5 mg/kg telesne mase pri govedu in konjih, 6 mg/kg telesne mase pri prašičih, 7 mg/kg telesne mase pri ovcah, psih in mačkah oziroma 10 mg/kg telesne mase pri kozah do največ 60 mg/kg telesne mase pri vseh ciljnih živalskih vrstah.

Večina zdravil, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, je odobrena za 24-urne intervale zdravljenja, štiri zdravila za uporabo v veterinarski medicini pa so odobrena za 24-urni ali 48-urni interval zdravljenja. Ta zdravila se v nadaljnjem besedilu imenujejo „zdravila s kratkotrajnim delovanjem”. Poleg tega obstaja nekaj zdravil z dolgotrajnim delovanjem, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin in so odobrena za govedo in prašiče, pri katerih se zdravljenje ponovi po 72 urah, če živali v tem času niso ozdravljene. Ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini so bila vključena v oceno in, kjer je bilo mogoče, so bili sprejeti zaključki o odmerjanju. Če ni izrecno navedeno drugače, se izračuni in razlage nanašajo na zdravila, ki ne delujejo dolgotrajno.

Na splošno je bilo kliničnih podatkov o učinkovitosti malo in noben imetnik dovoljenj za promet z zdravilom ni predložil lastniških podatkov iz študij v zvezi z utemeljitvijo odmerka. Vendar je več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v odzivih kritično razpravljalo o odobrenih režimih odmerjanja in nekateri so predložili farmakokinetične/farmakodinamične modele za ciljne živalske vrste, za katere je bilo na voljo dovolj podatkov, tj. za govedo in prašiče.

Za benzilpenicilin kot antibiotik, ki je odvisen od časa, je $T > \text{MIK}$ farmakokinetični/farmakodinamični parameter, ki je v najboljši korelaciji s klinično učinkovitostjo. Odvisno od ciljnih bakterij in v skladu z

objavljeno literaturo (Toutain *et al.*, 2002;⁸ Turnidge, 1998;⁹ Onufrak *et al.*, 2016;¹⁰ Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) bi morale ravni plazme presegati MIK za 50–70 % intervala odmerjanja.

Vendar je treba opozoriti, da uporaba $T > \text{MIK}$ za 50–70 % intervala odmerjanja kot edinega merila ni primerna za zagotavljanje učinkovitosti trenutnih odmerkov in intervalov v zvezi z odobrenimi indikacijami in ciljnimi patogeni. Po eni strani obstajajo pomanjkljivosti v sami metodologiji (npr. manjkajo koncentracije v ciljnih tkivih, porazdelitveni učinek) in težave s kakovostjo razpoložljivih podatkov (npr. zastarele analitične metode, manjkajo konverzijski faktorji). Po drugi strani manjka vsaj del potrebnih podatkovnih točk za več odmerkov in ciljnih živalskih vrst. Manjkajo tudi vrednosti MIK za več ciljnih patogenov, ki so vključeni v seznam indikacij.

Podobni razlogi so onemogočili tudi prilagoditev pristopa k modeliranju, ki ga je predstavil eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom.

Če povzamemo, ker določitev razpona odmerkov ni bila izvedljiva, je odbor CVMP lahko opredelil le najmanjše odmerjanje in najdaljše intervale zdravljenja, s čimer bi se izločile strategije zdravljenja, ki verjetno ne bodo delovale tudi pri najbolj občutljivih bakterijah, da se zmanjša tveganje za neuspešno zdravljenje zaradi nezadostnega odmerjanja. Zato so pri uporabljenem pristopu uporabili mejno vrednost plazemske koncentracije 0,06 µg/ml, kar kaže na najboljčutljivejše ciljne patogene. To vrednost so predlagali različni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom ter jo utemeljili s sklicevanjem na podatke in literaturo, odbor CVMP pa je menil, da je sprejemljiva. Pokrivati mora najmanjši delež, ki znaša 50 % intervala odmerjanja (50 % $T > \text{MIK}$). Čeprav so ti najmanjši odmerki in največji intervale zdravljenja opredeljeni na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov, so bili za to oceno navzkrižno preverjeni z vsemi razpoložljivimi kliničnimi podatki, da bi potrdili, da noben od njih ni pokazal učinkovitosti pri odmerku, ki je nižji od predlaganega najmanjšega odmerka pri kateri koli ciljni vrsti, ali pri intervalu zdravljenja, ki je daljši od predlaganih.

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov za različne odmerke in zgoraj navedene intervale zdravljenja je odbor za zdravila, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin s kratkotrajnim delovanjem, priporočil naslednje najmanjše odmerke in najdaljše intervale zdravljenja za različne ciljne živalske vrste:

Ciljne živalske vrste	Najmanjši odmerek	Najdaljši interval odmerjanja
Govedo, ovce, koze, prašiči	10 mg/kg	24 h
Konji	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Psi, mačke	20 mg/kg	24 h

Priporočil je tudi, da se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, odobrena za 24-urni in 48-urni interval zdravljenja, možnost podaljšanja intervala zdravljenja na 48 ur črta za vse ciljne živalske vrste, razen za konje. Predloženi farmakokinetični in farmakodinamični podatki ter klinični podatki so pokazali, da bi moral biti 24-urni in 48-urni interval odmerjanja učinkovit pri zdravljenju konjev, če se živalim, zdravljenim vsakih 48 ur, daje najmanjši odmerek 20 mg/kg telesne mase.

⁸ Toutain, P. L., del Castillo, J. R., Bousquet-Mélou, A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci.*, oktober 2002; 73(2):105–14.

⁹ Turnidge, J. D. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis.*, julij 1998; 27(1):10–22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443–3

¹⁰ Onufrak, N. J., Forrest, A., Gonzalez, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther.*, september 2016; 38(9):1930–47.

¹¹ Kowalska-Krochmal, B., Dudek-Wicher, R. Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. 4. februar 2021; 10(2):165.

V zvezi s formulacijami z dolgotrajnim delovanjem na podlagi razpoložljivih študij učinkovitosti in farmakokinetičnih študij ni dokazov za domnevo, da 72-urni interval odmerjanja v povezavi z odmerkom 20 mg/kg telesne mase pri govedu in prašičih ne bi bil zadosten. Zato režimi odmerjanja zanje ostajajo nespremenjeni.

Trajanje zdravljenja

Odobrena trajanja zdravljenja z zdravili s prokain benzilpenicilinom, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, so znašala od 1 dneva do nedoločene zgornje meje. Poleg tega se zdi, da je bilo v več povzetkih glavnih značilnosti zdravila navedeno nedokončno trajanje zdravljenja, obstajala so tudi nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pri katerih to ni bilo izrecno določeno.

Za utemeljitev kakršnega koli trajanja zdravljenja s prokain benzilpenicilinom predklinični podatki niso bili predloženi, kliničnih podatkov pa je bilo zelo malo.

Predpostavlja se, da se potrebno trajanje zdravljenja bolezni z določeno učinkovino med zdravili z enako potjo uporabe bistveno ne razlikuje. Ker so indikacije zdravil, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, pogosto podobne, velja, da je smiselno uskladiti trajanje zdravljenja za vsa zdravila. Glede na dolg seznam bolezni in ciljnih patogenov, za katere je odobren prokain benzilpenicilin, vendar tudi glede na široke in zelo nespecifične indikacije, je odbor CVMP menil, da je treba določiti razpon trajanja zdravljenja. Časovni razpon omogoča pristojnemu veterinarju, da trajanje zdravljenja prilagodi kliničnim potrebam in individualnemu okrevanju posameznega primera. Zagotavlja tudi, da se lahko ustrezno zdravi širok spekter patogenov, za katere je odobren prokain benzilpenicilin, vključno z zelo občutljivimi patogeni in blagimi okužbami, ki lahko zahtevajo krajše trajanje zdravljenja, ter manj občutljivimi in hujšimi ali kroničnimi okužbami, ki lahko zahtevajo daljše zdravljenje.

Pri presoji ustreznih spodnjih in zgornjih mej trajanja zdravljenja je odbor CVMP upošteval naslednja splošna načela. Glede na to, da je benzilpenicilin od časa odvisen antibiotik (tj. protibakterijska aktivnost korelira s časom, ko se koncentracija „prostega“ (nevezanega) antibiotika ohranja nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($f T > \text{MIK}$) patogena) s počasnim načinom delovanja, je lahko nezadostno trajanje zdravljenja neuspešno. To lahko poveča tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom, prvič zaradi selektivnega pritiska na preživele bakterijske populacije, ki so bile izpostavljene peniclinu, in drugič zaradi večje verjetnosti ponovnega zdravljenja z antimikrobiki. Po drugi strani pa lahko nepotrebno podaljšanje trajanja zdravljenja poveča tveganje za neželene učinke, povzroči večji vstop antimikrobikov v okolje in poveča tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom. Zgornja meja trajanja zdravljenja je potrebna tudi za zagotovitev varnosti potrošnikov.

Na podlagi premislekov o načinu delovanja prokain benzilpenicilina in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP predlagal spodnjo mejo 3 dni, saj ni kliničnih dokazov, da je krajše zdravljenje z benzilpenicilinom učinkovito pri kateri koli indikaciji. Najmanj 3-dnevno zdravljenje je tudi v skladu z 72-urnim zdravljenjem, ki so ga predlagali nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

Poleg te spodnje meje 3 dni je odbor CVMP menil, da omejitev na najdaljše trajanje zdravljenja 7 dni pomeni najboljše ravnovesje med potrebo po zdravljenju blagih, akutnih in zmernih do hudih okužb do popolne ozdravitve ter manjšo učinkovitostjo pri kroničnih okužbah.

Čeprav je predlagana zgornja meja 7 dni, je pomembno poudariti, da lahko pristojni veterinar po svoji presoji (klinična presoja) zdravljenje prekine prej (npr. po 3 ali 5 dneh), če klinično stanje živali to omogoča. Za odpravo pomislekov, da se zdravila na terenu uporabljajo 7 dni brez razlikovanja, bi bilo treba pristojnemu veterinarju svetovati o ustreznem trajanju zdravljenja. Zato je odbor CVMP priporočil, da se v poglavje 3.9 (predloga QRD v9.0)/4.9 (predloga QRD v8.2) povzetka glavnih značilnosti zdravila doda nasvet.

V zvezi z nekaj zdravili s prokain benzilpenicilinom z dolgotrajnim delovanjem, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, je odbor CVMP predlagal 72-urni interval zdravljenja z eno do dvema aplikacijama zdravila. To trajanje zdravljenja ustreza 3–7 dnevno, predlaganim za zdravila s prokain benzilpenicilinom s kratkotrajnim delovanjem, saj formulacije z dolgotrajnim delovanjem v povprečju dosežejo zadostne plazemske ravni v približno 72 urah.

Vpliv na karenc

Trajanje zdravljenja lahko vpliva na karenc. Zato je bilo pri zdravilih, za katera se priporoča daljše najdaljše trajanje zdravljenja, ocenjeno, da je treba pregledati možne posledice na karenc. Za zdravila, za katera se šteje, da prilagoditev trajanja zdravljenja ni potrebna, se zato ni zdelo potrebno pregledati karenc, ki so ostale enake odobrenim.

Razpoložljive študije izločanja ostankov so heterogene v smislu splošne kakovosti, uporabljenih odmerkov (6–30 mg prokain benzilpenicilina/kg telesne mase), trajanja zdravljenja (1–5 zaporednih dni v 24-urnih intervalih in dvakrat v 72-urnem intervalu v primeru zdravila z dolgotrajnim delovanjem), zasnove študij in uporabljenih analitskih preskusnih metod. Poleg tega se zaključki o določitvi karenc, izpeljani iz teh podatkov, za enaka zdravila, ki so odobrena v različnih državah članicah, razlikujejo, npr. zaradi dodanih različnih varnostnih razponov. Trenutno odobrene karence so bile določene na podlagi podatkov, ki morda ne izpolnjujejo sedanjih regulativnih pričakovanj, vendar glede teh karenc ni dvomov, saj v mnogih letih prisotnosti teh zdravil na trgu niso bili ugotovljeni znaki tveganj za potrošnike.

Za zdravila, katerih odmerki je bil prilagojen, je moral odbor CVMP zaradi odsotnosti standardnega paketa podatkov za določitev varnih karenc za posamezna zdravila, vključena v ta napotitveni postopek, upoštevati druge pristope, da bi zagotovil varnost potrošnikov.

Ekstrapolacija karenc za različna zdravila se lahko upošteva le, če se primerjajo in skrbno proučijo razlike v formulacijah, pa tudi velikosti delcev in morebitne razlike v kristalizaciji, kar v tem napotitvenem postopku ni bilo mogoče.

Upoštevani so bili farmakokinetični/farmakodinamični in fiziološko zasnovani farmakokinetični modeli, vendar odbor CVMP ni proučil razpoložljivih pristopov k modeliranju, primernih za določitev novih karenc pri tem napotitvenem postopku.

Ker noben od zgoraj navedenih pristopov ni bil ocenjen kot primeren za določitev posodobljenih karenc, je odbor CVMP svojo odločitev utemeljil na farmakokinetičnih načelih in poznavanju lastnosti snovi prokain benzilpenicilin, podprtih z vsemi razpoložljivimi podatki.

Če povzamemo, razpoložljivi dokazi ne kažejo sistemskega kopičenja prokain benzilpenicilina po večkratnih injekcijah. Vendar je odbor CVMP zaradi omejenih podatkov in posledične negotovosti menil, da je trenutno odobrenim karencam smiselno dodati varnostni razpon, da se zagotovi varnost potrošnikov. Zato je treba odobrenim karencam za zdravila, pri katerih se bo najdaljše trajanje zdravljenja podaljšalo s 3 ali 5 dni na 7 dni, dodati varnostni razpon 2 dni. V zvezi s tem je treba poudariti, da so bile odobrene karence ocenjene kot varne za odobreno odmerjanje – to potrjuje tudi dejstvo, da po odobreni uporabi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, v državah članicah EU niso poročali o večjih kršitvah glede ostankov penicilina v živilih. Varnostni razpon je torej dodaten previdnostni ukrep.

V zvezi z mlekom je odbor CVMP zaključil, da razpoložljivi podatki o zdravljenju do 5 dni kažejo, da se „dinamično ravnoesje“ koncentracij penicilina v mleku pojavi po drugem dnevu. Tako pri trajanju zdravljenja do 7 dni z enakim odmerkom ne bi pričakovali povečanih koncentracij ostankov penicilina v mleku in karence za mleko ni treba spreminjati, da bi se zagotovila varnost potrošnikov.

Vpliv na varnost okolja

Odbor CVMP je posodobil izračun predvidene koncentracije v tleh, da odraža predlagano 7-dnevno obdobje zdravljenja za govedo, prašiče in ovce (vnetni pododermatitis), pri čemer je uporabil privzete vrednosti in izračune iz smernice odbora CVMP o oceni vpliva zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje v podporo smernicama VICH GL6 in GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1– Corr.1).

Pri največ odobrenih odmerkih predvidena koncentracija v tleh za govedo, prašiče in za vnetni pododermatitis pri ovcah presega mejno vrednost delovanja 100 µg/kg. To je koncentracija, pri kateri se po smernicah VICH GL šteje, da obstaja možno tveganje za okolje in zahteva poskusna ocena tveganja za okolje faze II. Ker ocena faze II ni na voljo, ni bilo mogoče sprejeti sklepa o obstoju (ali neobstoju) tveganja v zvezi s prokain benzilpenicilinom za okolje, kadar se uporablja pri govedu, prašičih in vnetnem pododermatitisu pri ovcah. Vendar so nekatera zdravila, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, že odobrena za zdravljenje, ki traja 7 dni ali več. Tako bi podaljšanje trajanja zdravljenja z ostalimi zdravili na 7 dni povzročilo le enaka potencialna tveganja za okolje, ki trenutno obstajajo po uporabi že odobrenih zdravil s trajanjem zdravljenja 7 dni pri govedu, prašičih ali ovcah (samo vnetni pododermatitis).

Odbor CVMP je ugotovil, da so bila obstoječa zdravila z zdravljenjem, ki traja 7 dni in več, prvotno odobrena pred zahtevo za oceno tveganja za okolje v skladu s smernicami VICH in da verjetno morebitno tveganje za okolje po uporabi teh zdravil ni bilo ocenjeno. Vendar ocena tveganja odobrenih zdravil za okolje ni bila vključena v ta napotitveni postopek in za že odobrena obstoječa zdravila s 7-dnevnim zdravljenjem niso bili ugotovljeni konkretni dokazi o tveganju za okolje, povezanim z zdravilom.

Prav tako pri konjih, kozah in večini indikacij za ovce ni potrebna nadaljnja ocena tveganja ne glede na trajanje zdravljenja, in sicer zaradi predpostavke, da se zdravijo samo posamezne živali in da je zato izpostavljenost okolja omejena.

Šteje se tudi, da ocena tveganja za okolje ni potrebna pri mačkah in psih.

Vpliv na varnost ciljnih živalskih vrst

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili primerljivo obsežen sklop podatkov o varnosti ciljnih živalskih vrst in lokalni toleranci, vključno s študijami o varnosti ciljnih živalskih vrst in kombiniranimi študijami, v katerih so proučevali farmakokinetiko in/ali ostanke in lokalno toleranco pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri kozah.

Poleg predložitve lastniških podatkov se je večina imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom sklicevala tudi na objavljeno literaturo in predložila celovit povzetek, v katerem so obravnavani morebitni pomisleki glede varnosti ciljnih živali. Na kratko, kljub pomanjkanju študij reproduktivne toksičnosti je dobro dokumentirano, da prokain benzilpenicilin ni niti embriotoksičen niti mutagen ali kancerogen. V skladu z objavljeno literaturo so razen lokalnih reakcij na mestu injiciranja vsi drugi neželeni učinki zelo redki, redki znani učinki pa večinoma spadajo v okvir preobčutljivosti, vključno z vsemi vrstami alergijskih reakcij, kot so respiratorna stiska, edem ali urtikarija.

Na splošno je odbor CVMP na podlagi predloženih študij zaključil, da so sistemski neželeni učinki zelo redki in da ima prokain benzilpenicilin široko mejo varnosti. Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri različnih ciljnih živalskih vrstah, vendar so bile večinoma blage in prehodne.

V zvezi z vplivom predlaganih sprememb na varnost ciljnih živali se lahko zaključí naslednje:

Predlagane spremembe in črtanje indikacij ali ciljnih patogenov ne bi zadevali varnosti ciljnih živali.

Izvajanje minimalnega odmerka 10, 12 ali 20 mg/kg telesne mase pri različnih ciljnih živalskih vrstah ne bi povzročilo tveganja za varnost ciljnih živalskih vrst.

Razpoložljive študije o varnosti ciljnih živali so zajemale enkratne injekcije do 40 mg/kg in večkratne odmerke do 30 mg/kg pri govedu, večkratne odmerke 30 mg/kg telesne mase v obdobju 5 dni pri ovcah ter 60 mg/kg v obdobju 5 dni pri prašičih, psih in mačkah brez neželenih učinkov ali brez večjih neželenih učinkov. Pri konjih so študije o varnosti ciljnih živali zajele večkratne odmerke do 60 mg/kg v obdobju 5 dni, pri čemer so pri tem odmerku poročali le o blagih in prehodnih neželenih učinkih.

Razpoložljivi podatki o varnosti ciljnih živalskih vrst so zajemali 24-urne intervale zdravljenja z zdravili za uporabo v veterinarski medicini s kratkotrajnim delovanjem pri vseh ciljnih živalskih vrstah ter 72-urne intervale zdravljenja s formulacijami prokain benzilpenicilina z dolgotrajnim delovanjem pri govedu in prašičih.

Ocenjeno je bilo, da izvajanje zdravljenja, ki traja 3–7 dni, ne predstavlja tveganja za varnost ciljne živalske vrste. Po eni strani je zelo malo verjetno, da bi 7-dnevno dajanje zdravila za uporabo v veterinarski medicini povzročilo resne neželene učinke, saj v študijah z 2-kratnim odmerkom v obdobju 5 dni niso poročali o neželenih učinkih. Po drugi strani so bila nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, več desetletij odobrena za zdravljenje, ki traja 7 dni in dlje, brez opaznih nesorazmernih tveganj, ugotovljenih s poročanjem o farmakovigilanci.

Zdi se, da trajanje zdravljenja in odmerki ne vplivata na varnost mesta injiciranja, saj se lahko navedene lokalne reakcije pojavijo že po prvem injiciranju in niso povezane z injiciranim odmerkom. To je bilo dokazano v dveh študijah pri govedu, v katerih je bil injicirani volumen na mestu injiciranja omejen na 20 ml, pri čemer so se lokalne reakcije pojavile pri živalih, zdravljenih z 20 mg/kg, ki so večinoma prejele 1 ali 2 injekciji, ter pri živalih, zdravljenih s 40 mg/kg, ki so večinoma prejele 3 ali 4 injekcije.

Da bi se vendarle upoštevali sistemski toksični učinki pri mladih pujskih, ki so prehodni, vendar se lahko štejejo za potencialno smrtni, zlasti pri večjih odmerkih, je odbor CVMP priporočil, da se v poglavje 3.6 (predloga QRD v9.0)/4.6 (predloga QRD v8.2) povzeta glavnih značilnosti zdravila in ustrezno poglavje navodila za uporabo vključi s tem povezano opozorilo.

Vpliv na tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom

Uvedba opozoril v zvezi s stanjem občutljivosti ciljnih patogenov v informacije o zdravilu in črtanje odpornih ciljnih patogenov na podlagi zgoraj navedenih priporočil bosta pozitivno vplivala na tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom. Z opozarjanjem na specifične patogene, katerih stanje občutljivosti je že negotovo in pri katerih bi uporaba prokain benzilpenicilina lahko povzročila manjšo klinično učinkovitost, v informacijah o zdravilu bo podprla veterinarje pri odločanju o zdravljenju v skladu s preudarno uporabo.

Uvedba spodnje meje odmerka v skladu s pristopom, podrobno razloženim v poglavju o odmerjanju in intervalu zdravljenja, prispeva k zmanjšanju tveganja za razvoj odpornosti proti antimikrobikom. Črtanje odmerkov pod posameznimi mejnimi vrednostmi, za katere učinkovitost ni dokazana tudi pri najbolj občutljivih ciljnih patogenih pri različnih ciljnih živalskih vrstah, bo pomenilo pomembno izboljšanje na področju tveganja za odpornost proti antimikrobikom.

Tudi črtanje 48-urnih intervalov zdravljenja za ciljne vrste razen konjev pomeni dodatno izboljšanje pri zmanjšanju tveganja za odpornost proti antimikrobikom. Z zagotavljanjem ustreznih intervalov odmerjanja je verjetnejše doseganje ustreznih dovolj dolgotrajnih koncentracij, ki presegajo MIK v tkivih.

Šteje se, da se tveganje za razvoj odpornosti zmanjša z izvajanjem 3–7-dnevnega zdravljenja. Prvič, tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom po neuspešnem zdravljenju zaradi nezadostnega trajanja zdravljenja bi bilo manjše. Preprečila bi se tudi dolgotrajna zdravljenja, daljša od 7 dni, ki povečujejo vstop antimikrobikov v okolje in npr. odpadno vodo, kar spodbuja razvoj odpornosti.

Dolgotrajno zdravljenje, ki je potrebno zaradi zmanjšane občutljivosti zdravljenih patogenov, tudi spodbuja razvoj odpornosti proti antimikrobikom, zato bi moralo biti trajanje zdravljenja vedno omejeno na najkrajši potreben čas.

Razmerje med tveganji in koristmi

Neposredna terapevtska korist

Benzilpenicilin je ozkospektralni antibiotik prve izbire, ki spada v kategorijo D strokovne skupine AMEG. Najbolje deluje proti grampozitivnim bakterijam, proti gramnegativnim bakterijam pa deluje omejeno. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini v okviru te napotitve, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, se pri govedu, konjih, ovcah, kozah, prašičih, psih in mačkah že desetletja uporabljajo za učinkovito zdravljenje najrazličnejših okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na benzilpenicilin, in vplivajo na različne organske sisteme.

Dodatne koristi

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, se dobro prenašajo, povzročajo večinoma le blage lokalne reakcije na mestu injiciranja in ne povzročajo resnih sistemskih neželenih učinkov pri ciljnih živalih.

Odpornost proti benzilpenicilinu kot antimikrobiku je dobro opisana. Vendar je več ciljnih patogenov, zlasti grampozitivnih bakterij, še vedno občutljivih na benzilpenicilin.

Ocena tveganja

Kakovost in varnost uporabnikov v ta napotitveni postopek nista bili zajeti in zato nista bili posebej ocenjeni.

Za nekatera zdravila, vključena v ta napotitveni postopek, je bilo ugotovljeno tveganje v zvezi z neprimernim režimom odmerjanja, tj. prenizkim odmerjanjem, prekratki in tudi predolgimi obdobji zdravljenja ter predolgimi intervali zdravljenja glede na indikacije zdravil.

Tveganje za neustrezen režim odmerjanja je povezano z večjim tveganjem za razvoj odpornosti proti antimikrobikom. V zvezi z odpornostjo so prepoznali specifične ciljne patogene, ki kažejo pridobljeno odpornost, nizko občutljivost ali so celo odporni sami po sebi.

Ugotovljene so bile tudi indikacije, ki niso v skladu s trenutnimi znanstvenimi spoznanji.

Razen sistemskih toksičnih učinkov pri mladih pujskih niso bila ugotovljena druga tveganja v zvezi z zdravljenjem ciljnih živali.

Ugotovljeno je bilo možno tveganje za varnost potrošnikov v zvezi s karenco pri zdravilih, za katera je trajanje zdravljenja podaljšano na največ 7 dni.

Pri zdravilih, ki se uporabljajo pri mačkah, psih, konjih, kozah in večini indikacij za ovce, je izpostavljenost okolja nizka, zato se tveganje za okolje ne pričakuje. Zaradi večje izpostavljenosti bi lahko teoretično obstajalo morebitno tveganje za okolje pri zdravilih, ki se uporabljajo pri govedu, prašičih in vnetnemu pododermatitisu pri ovcah.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Tveganja, povezana z učinkovitostjo in razvojem odpornosti proti antimikrobikom, se bodo zmanjšala s prilagoditvijo najnižje mejne vrednosti odmerka na 10 mg/kg telesne mase pri govedu, ovcah, kozah in prašičih, 12 mg/kg telesne mase pri konjih, 20 mg/kg telesne mase pri psih in mačkah ter s črtanjem 48-urnih intervalov odmerjanja pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih, in tudi pri konjih, če

je odmerek manjši od 20 mg/kg telesne mase, ter z uskladitvijo trajanja zdravljenja na 3–7 dni za vsa zdravila.

Dodatni ukrepi za obvladovanje tveganja so črtanje nekaterih indikacij in več ciljnih patogenov ter vključitev opozoril v zvezi z odpornostjo ali zmanjšano občutljivostjo določenih ciljnih patogenov v informacije o zdravlilu.

Indikacije in ciljne patogene, ki niso v skladu s trenutnimi znanstvenimi spoznanji ali trenutno nomenklaturjo, je treba preoblikovati oziroma črtati.

Tveganje, povezano z varnostjo mladih pujskov, se bo zmanjšalo z vključitvijo opozorila v informacije o zdravlilu.

Tveganje za potrošnika pri uskladitvi najdaljšega trajanja zdravljenja na 7 dni se bo obvladovalo tako, da se doda še ena karencja za užitna tkiva. Prva karencja je že določena za prvotno odobreno trajanje zdravljenja, druga karencja pa se uporablja za podaljšanje trajanja zdravljenja s 3 ali 5 dni na 7 dni in zanj je značilen dodaten varnostni razpon dveh dni. Odbor CVMP je tudi sklenil, da karence za mleko ni treba spremeniti, da se zagotovi varnost potrošnikov.

Ker tveganje za okolje v okviru te napotitve ni bilo ocenjeno, saj nekatera zdravila s trajanjem zdravljenja 7 dni ali več že obstajajo na trgu brez dokazanega varnostnega tveganja, dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja za varstvo okolja ne bodo vključeni. Vsi ukrepi za zmanjšanje tveganja pri obstoječih zdravilih ostanejo.

Ocena splošnega razmerja med tveganji in koristmi

Zdravila za injiciranje, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, veljajo za učinkovita zdravila proti različnim bolezenskim zapletom, ki jih povzročajo občutljive bakterije pri ciljnih živalskih vrstah govedu, ovcah, kozah, konjih, prašičih, psih in mačkah. Benzilpenicilin je antibiotik iz kategorije D strokovne skupine AMEG, ki ga je treba, kadar koli je to mogoče, uporabljati kot zdravljenje prve izbire.

Kot vse druge antibiotike je treba tudi benzilpenicilin uporabljati preudarno in le, kadar je to zdravstveno potrebno. Izogibati se je treba vsem nepotrebnim uporabam, predolgim obdobjem zdravljenja in prenizkemu odmerjanju, kot navaja strokovna skupina AMEG.

Z oceno odmerjanja, intervala odmerjanja in trajanja zdravljenja so pri nekaterih zdravilih, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, odkrili prenizke odmerke, prekratko, pa tudi predolgo trajanje zdravljenja ter predolge intervale zdravljenja. Zato je treba režim odmerjanja teh zdravil prilagoditi, da se zagotovi učinkovita uporaba za predlagane indikacije in se hkrati zmanjša tveganje za razvoj odpornosti proti antimikrobikom. Indikacije zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba tudi revidirati, zlasti v zvezi s trenutnim stanjem občutljivosti ciljnih patogenov.

Trajanje zdravljenja je bilo dodatno ocenjeno z vidika tveganj za varnost ciljnih živali ter varnost okolja in potrošnikov, povezano s karencjo. Razmerje med tveganji in koristmi v zvezi z varnostjo ciljnih živalskih vrst in okolja ostaja nespremenjeno. V zvezi s karencjo se šteje, da predlagane dodatne karence za užitna tkiva in ohranitev trenutno odobrenih karenc za mleko zagotavljajo varnost potrošnikov.

Zaključek glede razmerja med tveganji in koristmi

Odbor CVMP je po proučitvi razlogov za napotitveni postopek in podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, zaključil, da je za zadevna zdravila ob upoštevanju priporočenih sprememb, navedenih v informacijah o zdravlilu (glejte Prilogo III), splošno razmerje med tveganji in koristmi še naprej pozitivno.

Podlaga za spremembo informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo)

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor CVMP je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 82 Uredbe (EU) 2019/6 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino in so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje za intramuskularno in subkutano uporabo.
- Odbor CVMP je pregledal razpoložljive podatke za podporo indikacijam, odmerjanju (vključno z intervalom odmerjanja), trajanju zdravljenja, izločanju ostankov, tveganju za okolje, varnost ciljnih živali in tveganju za javno zdravje zaradi odpornosti proti antimikrobikom.
- Odbor CVMP je ugotovil, da imajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin, že desetletja dovoljenje za promet v skladu s prejšnjimi regulativnimi in znanstvenimi okviri.
- Odbor CVMP je menil, da je prokain benzilpenicilin antimikrobik z ozkim spektrom delovanja in široko mejo varnosti, ki je na splošno še vedno učinkovit proti številnim pogostim boleznim pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane. Odbor CVMP je menil, da je pomembno veterinarjem zagotoviti potrebna orodja za pravilno uporabo prokain benzilpenicilina kot antimikrobika prve izbire v skladu s priporočili strokovne skupine AMEG, smernicami in nacionalnimi politikami.
- Glede na navedene premisleke in na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor CVMP zaključil, da je treba revidirati indikacije in režime odmerjanja (stopnjo odmerka in trajanje zdravljenja) zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
- Za zdravila, katerih režim odmerjanja je bil spremenjen, je odbor CVMP zaključil, da je treba karence za meso in organe zdravljenih živali revidirati tudi z dodatkom varnostnega razpona dveh dni, da se zagotovi varnost potrošnikov. Odbor CVMP je menil, da so karence za mleko že zadostno zagotovilo za varnost potrošnikov in jih ni treba spreminjati.
- Odbor CVMP je menil, da je koristno v informacije o zdravilu vključiti dodatne informacije o načinu delovanja prokain benzilpenicilina in trenutni občutljivosti ciljnih patogenov, da se podpre učinkovita uporaba zadevnih zdravil za določene indikacije.

Mnenje odbora CVMP

Odbor CVMP je posledično menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino in so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje za intramuskularno in subkutano uporabo, še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu, opisane v Prilogi III.

Zato je odbor CVMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo prokain benzilpenicilin kot edino učinkovino in so na voljo v obliki suspenzij za injiciranje.

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Te spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka.

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Obstoječe informacije o zdravilu je treba spremeniti (vstaviti, nadomestiti ali črtati besedilo, kot je ustrezno), tako da bodo odražale dogovorjeno besedilo, ki je navedeno v nadaljevanju, samo za intramuskularno in subkutano uporabo zdravila.

A. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto (predloga QRD v9.0)/4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah (predloga QRD v8.2)

Kjer je ustrezno, črtati naslednje patogene:

Vse vrste, ki spadajo v red Enterobacterales, zlasti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* in *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., zlasti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste, ki spadajo v skupino *Staphylococcus intermedius*, zlasti *S. intermedius* in *S. pseudintermedius*
Staphylococcus spp., ki proizvajajo beta-laktamaze

Kjer je ustrezno, črtati:

- Vsakršno indikacijo za salmonelozo.
- „Smolika“ pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih.
- „Retencija placent (posteljice)“ pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih.

Kjer je ustrezno, nadomestiti:

- „*Staphylococcus aureus* (odporen proti penicilinu G)“ s „*Staphylococcus aureus*“.
- „Retencija placent (posteljice)“ pri konjih s „Preprečevanje akutnega septičnega metritisa, ki ga povzroča retencija plodovih ovojnic (placente)“.

Po potrebi revidirati naslednjo nomenklaturu:

„*Glaesserella parasuis*“ namesto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namesto „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ namesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

3.4 Posebna opozorila (predloga QRD v9.0)/4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini dodati naslednje nasvete:

Benzilpenicilin po absorpciji slabo prehaja skozi biološke membrane (npr. krvno-možgansko bariero), saj je ioniziran in slabo topen v lipidih. Uporaba zdravila za zdravljenje meningitisa ali okužbe osrednjega živčnega sistema, ki ju povzročata npr. bakterija *Streptococcus suis* ali *Listeria monocytogenes*, morda ne bo učinkovita. Ker benzilpenicilin tudi slabo prehaja v celice sesalcev ima lahko to zdravilo slab učinek pri zdravljenju znotrajceličnih patogenov, npr. *Listeria monocytogenes*.

Če je ustrezno, dodati naslednje besedilo ob upoštevanju ciljnih patogenov, odobrenih za ciljne živalske vrste v okviru posameznih dovoljenj za promet z zdravili:

Pri naslednjih bakterijah so poročali o povišanih vrednostih MIK ali bimodalnih profilih porazdelitve, kar kaže na pridobljeno odpornost:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., ki povzroča MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. in *S. suis* pri prašičih;
- *Fusobacterium necrophorum*, ki povzroča metritis, in *Mannheimia haemolytica* (samo v nekaterih državah članicah) ter *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* in *Trueperella pyogenes* pri govedu;
- *S. aureus*, koagulaza negativni stafilokoki in *Enterococcus* spp. pri psih;
- *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus felis* pri mačkah.

Uporaba zdravila lahko povzroči manjšo klinično učinkovitost pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo te bakterije.

3.6 Neželeni dogodki (predloga QRD v9.0)/**4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih za uporabo pri pujskih, dodati naslednje besedilo:

Pri mlajših pujskih so opazili sistemske toksične učinke, ki so prehodni, vendar so lahko potencialno smrtni, zlasti pri večjih odmerkih.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje (predloga QRD v9.0)/**4.9 Odmerjanje in pot uporabe** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini nadomestiti trenutno priporočilo za trajanje zdravljenja z naslednjo navedbo:

Zdravljenje traja od 3 do 7 dni.

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini dodati naslednje nasvete:

Ustrezno trajanje zdravljenja bi bilo treba izbrati na podlagi kliničnih potreb in individualnega okrevanja zdravljenega živali. Razmisliti je treba o dostopnosti ciljnega tkiva in značilnostih ciljnega patogena.

Kjer je ustrezno, črtati vsako sklicevanje na 48-urni interval zdravljenja:

- pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih;
- pri konjih, če so priporočeni odmerki manjši od 20 mg/kg telesne mase.

Kjer so odobreni manjši odmerki, nadomestiti spodnjo mejo odmerka z:

- 10 mg/kg telesne mase pri govedu, ovcah, kozah in prašičih;
- 12 mg/kg telesne mase pri konjih;
- 20 mg/kg telesne mase pri psih in mačkah.

Posebna priporočila za odmerke, ki so višji od zgoraj navedenih, in razpone odmerkov je treba ohraniti.

3.12 Karenca (predloga QRD v9.0)/**4.11 Karenca** (predloga QRD v8.2)

Karence za meso in organe je treba spremeniti na naslednji način:

[Vrsta]

Meso in organi: x dni^[1] pri trajanju zdravljenja <3 dni> <3–5 dni>^[2]
y dni^[3] pri trajanju zdravljenja <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] prvotno odobrena karenca v dneh

[2] prvotno odobreno trajanje zdravljenja

[3] prvotno odobrena karenca v dneh + varnostni razpon 2 dni

[4] podaljšano trajanje zdravljenja s 3 ali 5 dni na 7 dni

[besedilo]: informacije, ki jih je treba vstaviti

<besedilo>: možnosti, ki jih je treba ustrezno izbrati

4.2 Farmakodinamika (predloga QRD v9.0)/**5.1 Farmakodinamične lastnosti** (predloga QRD v8.2)

Vsem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini je treba dodati naslednje besedilo:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, večina *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. in *Pseudomonas* spp. kot tudi *Staphylococcus* spp., ki proizvajajo beta-laktamaze, so odporne.

Kjer je ustrezno, črtati:

Katere koli ciljne bakterije, ki so navedene v tem poglavju, vendar niso omenjene v indikacijah.

Kjer je ustrezno, črtati naslednje patogene:

Vse vrste, ki spadajo v red Enterobacterales, zlasti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* in *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., zlasti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste, ki spadajo v skupino *Staphylococcus intermedius*, zlasti *S. intermedius* in *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp., ki proizvajajo beta-laktamaze

Kjer je ustrezno, nadomestiti:

„*Staphylococcus aureus*“ (odporen proti penicilinu G)“ s „*Staphylococcus aureus*“.

Po potrebi revidirati naslednjo nomenklaturu:

„*Glaesserella parasuis*“ namesto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namesto „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ namesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

B. Označevanje

Zunanja ovojnina

7. KARENCA (predloga QRD v9.0)/ 8. KARENCA (predloga QRD v8.2)
--

Karence za meso in organe je treba spremeniti na naslednji način:

[Vrsta]

Meso in organi: x dni^[1] pri trajanju zdravljenja <3 dni> <3–5 dni>^[2]

y dni^[3] pri trajanju zdravljenja <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

[1] prvotno odobrena karenca v dneh

[2] prvotno odobreno trajanje zdravljenja

[3] prvotno odobrena karenca v dneh + varnostni razpon 2 dni

^[4] podaljšano trajanje zdravljenja s 3 ali 5 dni na 7 dni

[besedilo]: informacije, ki jih je treba vstaviti

<besedilo>: možnosti, ki jih je treba ustrezno izbrati

Stična oz. primarna ovojnina

5. KARENCA (predloga QRD v9.0)/ 5. KARENCA (predloga QRD v8.2)
--

Karence za meso in organe je treba spremeniti na naslednji način:

[Vrsta]

Meso in organi: x dni^[1] pri trajanju zdravljenja <3 dni> <3–5 dni>^[2]

y dni^[3] pri trajanju zdravljenja <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] prvotno odobrena karenca v dneh

^[2] prvotno odobreno trajanje zdravljenja

^[3] prvotno odobrena karenca v dneh + varnostni razpon 2 dni

^[4] podaljšano trajanje zdravljenja s 3 ali 5 dni na 7 dni

[besedilo]: informacije, ki jih je treba vstaviti

<besedilo>: možnosti, ki jih je treba ustrezno izbrati

C. Navodilo za uporabo

4. Indikacije (predloga QRD v9.0)/4. INDIKACIJA(E) (predloga QRD v8.2)

Kjer je ustrezno, črtati naslednje patogene:

Vse vrste, ki spadajo v red Enterobacterales, zlasti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* in *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., zlasti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste, ki spadajo v skupino *Staphylococcus intermedius*, zlasti *S. intermedius* in *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp., ki proizvajajo beta-laktamaze

Kjer je ustrezno, črtati:

- Vsakršno indikacijo za salmonelozo.

- „Smolika“ pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih.

- „etencija placente (posteljice)“ pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih.

Kjer je ustrezno, nadomestiti:

- „*Staphylococcus aureus* (odporen proti penicilinu G)“ s „*Staphylococcus aureus*“.

- „Retencija placente (posteljice)“ pri konjih s „Preprečevanje akutnega septičnega metritisa, ki ga povzroča retencija plodovih ovojnic (placente)“.

Po potrebi revidirati naslednjo nomenklaturu:

„*Glaesserella parasuis*“ namesto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namesto „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ namesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

6. Posebna opozorila (predloga QRD v9.0)/**12. POSEBNO(-A) OPOZORILO(-A)** (predloga QRD, v8.2)

Posebna opozorila: (predloga QRD v9.0)/Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto: (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini dodati naslednje nasvete:

Benzilpenicilin po absorpciji slabo prehaja skozi biološke membrane (npr. krvno-možgansko bariero), saj je ioniziran in slabo topen v lipidih. Uporaba zdravila za zdravljenje meningitisa ali okužbe osrednjega živčnega sistema, ki ju povzročata npr. bakterija *Streptococcus suis* ali *Listeria monocytogenes*, morda ne bo učinkovita. Ker benzilpenicilin tudi slabo prehaja v celice sesalcev ima lahko to zdravilo slab učinek pri zdravljenju znotrajceličnih patogenov, npr. *Listeria monocytogenes*.

Če je ustrezno, dodati naslednje besedilo ob upoštevanju ciljnih patogenov, odobrenih za ciljne živalske vrste v okviru posameznih dovoljenj za promet z zdravili:

Pri naslednjih bakterijah so poročali o povišanih vrednostih MIK ali bimodalnih profilih porazdelitve, kar kaže na pridobljeno odpornost:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus spp.*, ki povzroča MMA/PPDS, *Streptococcus spp.* in *S. suis* pri prašičih;
- *Fusobacterium necrophorum*, ki povzroča metritis, in *Mannheimia haemolytica* (samo v nekaterih državah članicah) ter *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* in *Trueperella pyogenes* pri govedu;
- *S. aureus*, koagulaza negativni stafilokoki in *Enterococcus spp.* pri psih;
- *Staphylococcus aureus* in *Staphylococcus felis* pri mačkah.

Uporaba zdravila lahko povzroči manjšo klinično učinkovitost pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo te bakterije.

7. Neželeni dogodki (predloga QRD v9.0)/**6. NEŽELENI UČINKI** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih za uporabo pri pujskih, dodati naslednje besedilo:

Pri mlajših pujskih so opazili sistemske toksične učinke, ki so prehodni, vendar se lahko štejejo za potencialno smrtno, zlasti pri večjih odmerkih.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila (predloga QRD v9.0)/**8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini nadomestiti trenutno priporočilo za trajanje zdravljenja z naslednjo navedbo:

Zdravljenje traja od 3 do 7 dni.

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini dodati naslednje nasvete:

Ustrezno trajanje zdravljenja bi bilo treba izbrati na podlagi kliničnih potreb in individualnega okrevanja zdravljenega živali. Razmisliti je treba o dostopnosti ciljnega tkiva in značilnostih ciljnega patogena.

Kjer je ustrezno, črtati vsako sklicevanje na 48-urni interval zdravljenja:

- pri vseh ciljnih živalskih vrstah, razen pri konjih;
- pri konjih, če so priporočeni odmerki manjši od 20 mg/kg telesne mase.

Kjer so odobreni manjši odmerki, nadomestiti spodnjo mejo odmerka z:

- 10 mg/kg telesne mase pri govedu, ovcah, kozah in prašičih;
- 12 mg/kg telesne mase pri konjih;
- 20 mg/kg telesne mase pri psih in mačkah.

Posebna priporočila za odmerke, ki so višji od zgoraj navedenih, in razpone odmerkov je treba ohraniti.

10. Karenca (predloga QRD v9.0)/**10. KARENCA** (predloga QRD v8.2)

Karence za meso in organe je treba spremeniti na naslednji način:

[Vrsta]

Meso in organi: x dni^[1] pri trajanju zdravljenja <3 dni> <3–5 dni>^[2]
y dni^[3] pri trajanju zdravljenja <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] prvotno odobrena karenca v dneh

^[2] prvotno odobreno trajanje zdravljenja

^[3] prvotno odobrena karenca v dneh + varnostni razpon 2 dni

^[4] podaljšano trajanje zdravljenja s 3 ali 5 dni na 7 dni

[besedilo]: informacije, ki jih je treba vstaviti

<besedilo>: možnosti, ki jih je treba ustrezno izbrati